

# Paediatric drug utilization in Europe

Citation for published version (APA):

Italia, S. (2016). *Paediatric drug utilization in Europe: prevalence and socioeconomic aspects of use*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20161020si>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2016

**DOI:**

[10.26481/dis.20161020si](https://doi.org/10.26481/dis.20161020si)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

The main objective of the research in this thesis was the analysis of paediatric drug use, in view of both the prevalence of use and the socioeconomic predictors of drug utilization. The focus was placed on drug use among children/adolescents in Germany, as new data from the 15-year follow-up of two ongoing German birth cohorts were available. The analysis was not limited to conventional drugs, but included alternative medicinal products such as homeopathic or herbal remedies as well. Furthermore, the use of prescribed drugs and self-medicated drugs was assessed.

The starting point of the research was a systematic review on complementary and alternative medicine (CAM) use among children in Europe, in comparison with CAM use in North America and other regions. Out of 58 included studies, 49 studies were conducted in Europe or North America, whereas only nine studies analysed CAM use in Australia/New Zealand or South America. One main result was that the estimate for the prevalence of homeopathy use in Europe (1-year prevalence: 8.98%) is about three times the prevalence in North America (1-year prevalence: 3.08%), whereas for herbal drug use, there is only a small difference between the two regions (1-year prevalence: 13.53% for Europe vs. 12.05% for North America). Studies conducted with chronically ill children were excluded from the review because of a hypothesized bias towards higher prevalence rates of CAM use, which was demonstrated to be true in a following, separately conducted study in this thesis.

A detailed view on CAM use in Germany yielded quite high prevalence rates (use within the last 4 weeks) of homeopathy use (7.5%) and herbal drug use (5.6%) among adolescents. A higher use of homeopathy was significantly predicted by female gender and by residing in Munich (compared with Wesel in Northwest Germany), whereas herbal drug use was positively predicted by higher maternal education. However, compared with the results from the follow-up of the same birth cohort study at the age of 10 years, the use of homeopathy was more than halved and herbal drug use dropped by more than a third among 15-year-old adolescents. This may be explained in part by the fact that medicinal CAM products are normally reimbursed by German health insurance for children younger than 12 years only.

The subsequent investigation focused on the comparison of prescription drugs with over-the-counter (OTC) drugs used by 15-year-old adolescents in Germany, including all kinds of medicinal products (conventional and alternative ones). The results showed that the use of OTC drugs (accounting for roughly 69% of all drugs used and not normally reimbursed by statutory health insurance) was significantly predicted by socioeconomic factors such as maternal educational background, whereas there was almost no difference between the socioeconomic strata in relation to the use of prescription

drugs. At the same time, the use of drugs from specific anatomical therapeutic chemical (ATC) categories seems also to depend on the adolescents' socioeconomic background.

A longitudinal analysis of drug use revealed that the strongest predictor of 15-year-old adolescents' use of a defined drug category (conventional drugs, homeopathic drugs, herbal drugs) or ATC group was the previous use of the same drug category (conventional drugs, homeopathic drugs, herbal drugs) or ATC group at the age of 10 years. Evidently, drugs may not only be utilized according to need but might also follow habitual patterns. It may be concluded that drug use as a child partly determines what kind of drugs they use during adolescence or adulthood.

Socioeconomic factors were also associated with prices of OTC drugs. On average, the prices for OTC drugs used were highest among adolescents residing in Munich or among those with parents from the highest education and income levels. The results were significant for the area of residence and paternal education. Generally, prices of €10 or more for an OTC drug seem to be a psychological threshold, as about 75% of all OTC drugs cost less than €10. In this context, it should be taken into account by health care managers that non-reimbursable but medically advisable OTC drugs could be used less, especially by those children from the socioeconomically weaker levels.

The research was completed by consideration of the current European issue of emergency contraceptives. In November 2014, the European Medicines Agency (EMA) recommended switching the emergency contraceptive ulipristal acetate from prescription status to non-prescription status and, thus, making freely available without a physician's prescription. Although retaining the possibility of circumventing the EMA decision, most EU member countries implemented the recommendation and transposed it into national legislation within a period of 1 year. Since the switch, the use of emergency contraceptives has increased substantially in Germany and other European countries.

In summary, it may be concluded that paediatric use of medicinal products, especially those available without a physician's prescription (which account for a substantial part of the drugs used), is significantly predicted by socioeconomic background. This may have implications insofar as children and adolescents from the socioeconomically weaker levels might use fewer (medically advisable) drugs if they have to be paid for out-of-pocket, not least because the higher prices of the OTC drugs used are presumably associated with higher socioeconomic status. Against this background, the list of reimbursable drugs may need to be reassessed in those countries where OTC drugs are not normally covered by statutory health insurance. However, medicinal products, both prescription drugs and OTC drugs as well, should keep their status as special products. Therefore, decisions on exclusion from reimbursement ought to be evaluated carefully, as well as decisions on the liberalization of drug sales that would make them available outside pharmacies without the possibility of medical or pharmaceutical advice.

## Samenvatting

Het voornaamste doel van het onderzoek in deze dissertatie was de analyse van het geneesmiddelengebruik bij kinderen, zowel met betrekking tot prevalentie van het gebruik alsook met betrekking tot de sociaal-economische indicatoren bij het gebruik van geneesmiddelen. De nadruk lag op geneesmiddelengebruik bij kinderen en jongeren in Duitsland, aangezien actuele gegevens beschikbaar waren over een periode van 15 jaar van twee nog lopende onderzoeken van Duitse geboortegroepen. Deze analyse werd niet beperkt tot conventionele geneesmiddelen maar omvatte ook alternatieve geneesmiddelen zoals homeopathische en plantaardige middelen. Verder werden zowel gebruik van voorgeschreven medicijnen alsook zelfmedicatie in de analyse meegenomen.

Het uitgangspunt van het onderzoek was een systematische review van het gebruik van complementaire en alternatieve geneesmiddelen (CAM) door kinderen in Europa, in vergelijking met CAM-gebruik in Noord-Amerika en andere regio's. Van 58 meegenomen studies waren 49 studies in Europa of Noord-Amerika gedaan, terwijl slechts 9 studies het CAM-gebruik in Australië/Nieuw-Zeeland of Zuid-Amerika onderzochten. Een wezenlijk resultaat was dat de inschatting voor de prevalentie voor homeopathiegebruik in Europa (1 jaar-prevalentie 8,98%) ongeveer driemaal over de waarde voor Noord-Amerika (1 jaar-prevalentie 3,08%) ligt, terwijl voor het gebruik van plantaardige middelen slechts een gering verschil tussen beide regio's laat zien (1 jaar-prevalentie: 13,53% voor Europa en 12,05% voor Noord-Amerika). Studies met uitsluitend chronisch zieke kinderen werden buiten beschouwing gelaten in de review aangezien dit vermoedelijk een vertekend beeld met betrekking tot een hoger CAM-gebruik zou weer geven. Dit vermoedelijke vertekend beeld kon ook door een verder, separaat doorgevoerd, onderzoek bewezen worden.

Een gedetailleerde blik op het CAM-gebruik in Duitsland liet nogal hoge prevalentiepercentages zien (gebruik gedurende de laatste 4 weken) van homeopathica (7,5%) en plantaardige middelen (5,6) bij jongeren. Een hoger gebruik van homeopathica was significant bij het vrouwelijke geslacht en in de plaats München (in vergelijking tot de plaats Wesel in noordwest Duitsland) terwijl het gebruik van plantaardige middelen op positieve wijze door de hogere scholingsgraad van de moeder werd bepaald. In vergelijking met de resultaten van het onderzoek van dezelfde groep in de leeftijd van 10 jaar, halveerde het gebruik van homeopathica door 15-jarigen en het gebruik van plantaardige middelen verminderde met meer dan eenderde. Voor een deel berust dit op het feit dat complementaire en alternatieve geneesmiddelen in de regel slechts tot de leeftijd van 12 door de ziektekostenverzekeringen in Duitsland worden vergoed.

Het aansluitend onderzoek legde het zwaartepunt op het vergelijken van medicijnen die alleen op recept verkrijgbaar zijn en vrij verkrijgbare medicijnen (OTC-

geneesmiddelen), die door 15-jarigen gebruikt werden, met inachtneming van welk geneesmiddelen dan ook (zowel conventionele als alternatieve middelen). De resultaten toonden dat het gebruik van OTC-geneesmiddelen (die ongeveer 69% vormden van alle gebruikte middelen en die in de regel niet van de ziektekostenverzekering vergoed werden) afhing van sociaal-economische factoren, zoals bijv. de opleiding van de moeder, waarbij geen verschil vast te stellen was tussen de afzonderlijke sociale bevolkingsgroepen met betrekking tot het gebruik van middelen die alleen op recept verkrijgbaar zijn.

De longitudinale analyse van medicijngebruik liet zien dat de sterkste indicator van het gebruik van een gedefinieerde geneesmiddelen categorie (conventioneel, homeopatisch of plantaardig middel) of ATC-groep bij 15-jarigen het gebruik van dezelfde geneesmiddelen categorie of ATC-groep bij 10-jarige leeftijd was. Klaarblijkelijk richt zich het geneesmiddelen gebruik niet alleen op noodzaak, maar zou het ook op geijkte patronen kunnen wijzen. Een voor de hand liggende conclusie is dat het medicijngebruik door kinderen, voor een deel, al bepaalt welk soort geneesmiddel ze als jongere of volwassene zullen gebruiken.

Sociaal-economische factoren werden ook geassocieerd met de prijzen van OTC-geneesmiddelen. Gemiddeld genomen was de prijs van OTC-geneesmiddelen bij jongeren uit München en jongeren met ouders uit de hoogste categorie van opleiding en inkomen, het hoogst. De resultaten waren voor woonplaats en opleiding van de vader significant. Over het algemeen lijkt het alsof het bedrag van 10 euro voor een geneesmiddel een psychologische grens aangeeft, aangezien 75% van alle OTC-geneesmiddelen minder dan 10 euro kosten. In dit verband zou van leidinggevende functionarissen in het gezondheidssysteem in acht genomen moeten worden, dat niet-vergoede doch medisch gezien zinvolle OTC-geneesmiddelen mogelijk juist door kinderen uit sociaal-economisch zwakke lagen minder gebruikt worden.

Het onderzoek werd door het actuele Europese Thema van noodcontraceptiva gecompleteerd. In november 2014 gaf de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA de aanbeveling om de status voor het contraceptivum Ulipristalacetaat zodanig te wijzigen dat er geen recept van de arts meer voor nodig is. Ondanks het feit dat de mogelijkheid bestaat het besluit van de EMA te omzeilen, is in de meeste EU-landen de aanbeveling opgevolgd en heeft men binnen een jaar na het besluit in de nationale regelgeving vastgelegd. Sinds deze verandering is het gebruik van noodcontraceptiva in Duitsland en andere Europese landen aanmerkelijk toegenomen.

Samenvattend mag geconcludeerd worden dat het geneesmiddelengebruik bij kinderen, met name de geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn (en die een aanzienlijk deel van alle genomen middelen vormen), significant afhangt van de sociaal-economische achtergrond. Dit zou implicaties kunnen hebben in zoverre, dat kinderen en jongeren uit sociaal-economisch zwakkere lagen mogelijk minder (medisch

aanbevolen) geneesmiddelen nemen als ze uit eigen zak betaald moeten worden, niet in het minst ook omdat hogere prijzen van OTC-geneesmiddelen kennelijk met een hogere sociaal-economische status geassocieerd zijn. Tegen deze achtergrond zou de lijst van vergoede medicatie aangepast moeten worden in die landen waar OTC-geneesmiddelen normaalgesproken niet door de ziektekostenverzekering worden vergoed. Hoe dan ook, geneesmiddelen, zowel op recept als vrij verkrijgbaar, zouden hun status als bijzonder product moeten behouden. Derhalve zouden beslissingen over de vergoedingsmogelijkheden van geneesmiddelen zorgvuldig afgewogen moeten worden, evenals besluiten inzake liberalisering van de verkoop van geneesmiddelen, die geneesmiddelen buiten apotheken toegankelijk maken zouden, zonder mogelijkheid van medisch of farmaceutisch advies.

## Zusammenfassung

Das Hauptziel der Untersuchungen dieser Dissertation war die Analyse des Arzneimittelgebrauchs bei Kindern, sowohl hinsichtlich der Prävalenz des Gebrauchs als auch in Bezug auf die sozioökonomischen Prädiktoren der Arzneimittelanwendung. Der Schwerpunkt wurde auf den Arzneimittelgebrauch bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland gelegt, da aktuelle Daten aus der 15-Jahres-Untersuchung zweier fortlaufender deutscher Geburtskohorten verfügbar waren. Die Analyse wurde nicht auf konventionelle Arzneimittel begrenzt, sondern schloss auch alternative Arzneimittel wie z.B. homöopathische oder pflanzliche Mittel mit ein. Ferner wurde sowohl der Gebrauch verschriebener Arzneimittel als auch die Selbstmedikation erfasst.

Der Ausgangspunkt der Forschungsarbeit war ein systematischer Review zum Gebrauch komplementärer und alternativer Arzneimittel (CAM) durch Kinder in Europa, im Vergleich zum CAM Gebrauch in Nordamerika und anderen Regionen. Von 58 eingeschlossenen Studien wurden 49 Studien in Europa oder Nordamerika durchgeführt, während lediglich 9 Studien den CAM Gebrauch in Australien/Neuseeland oder Südamerika untersuchten. Ein wesentliches Ergebnis war, dass der Schätzer für die Prävalenz des Homöopathiegebrauchs in Europa (1-Jahres-Prävalenz: 8,98%) etwa dreimal über dem Wert für Nordamerika (1-Jahres-Prävalenz: 3,08%) liegt, während für den Gebrauch pflanzlicher Mittel nur ein geringer Unterschied zwischen beiden Regionen zu sehen ist (1-Jahres-Prävalenz: 13,53% für Europa und 12,05% für Nord Amerika). Studien mit ausschließlich chronisch kranken Kindern wurden aus dem Review wegen einer vermuteten Verfälschung in Richtung eines höheren CAM Gebrauchs ausgeschlossen. Diese vermutete Verzerrung konnte auch durch eine weitere, separat durchgeführte Untersuchung nachgewiesen werden.

Ein detaillierter Blick auf den CAM Gebrauch in Deutschland zeigte recht hohe Prävalenzraten (Gebrauch während der letzten 4 Wochen) von Homöopathika (7,5%) und pflanzlichen Mitteln (5,6%) bei Jugendlichen. Ein vermehrter Gebrauch von Homöopathika wird signifikant vom weiblichen Geschlecht und dem Wohnort „München“ (im Vergleich zum Wohnort „Wesel“ in Nordwestdeutschland) bestimmt, wohingegen der Gebrauch pflanzlicher Mittel in positiver Weise vom höheren Bildungsgrad der Mutter bestimmt wurde. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Untersuchung derselben Kohorte im Alter von 10 Jahren halbierte sich der Gebrauch von Homöopathika durch 15-jährige Jugendliche, und der Gebrauch pflanzlicher Mittel ging um mehr als ein Drittel zurück. Dies mag zum Teil auf der Tatsache beruhen, dass komplementäre und alternative Arzneimittel im Regelfall nur bis zu einem Alter von 12 Jahren durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland übernommen werden.

Die anschließende Untersuchung setzte ihren Schwerpunkt auf den Vergleich von verschreibungspflichtigen mit nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (OTC-

Arzneimittel), die von 15-jährigen Jugendlichen verwendet wurden, unter Berücksichtigung jeglicher Arzneimittel (sowohl konventionelle als auch alternative Mittel). Die Resultate zeigten, dass der Gebrauch von OTC-Arzneimittel (die etwa 69% aller verwendeten Mittel ausmachten und die im Regelfall nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden) von sozioökonomischen Faktoren wie z.B. mütterlicher Bildung abhing, wohingegen kein Unterschied zwischen den einzelnen sozioökonomischen Schichten bezüglich des Gebrauchs verschreibungspflichtiger Mittel festzustellen war.

Die longitudinale Analyse des Arzneimittelgebrauchs ergab, dass der stärkste Prädiktor des Gebrauchs einer definierten Arzneimittelkategorie (konventionelle, homöopathische oder pflanzliche Mittel) oder ATC-Gruppe durch 15-jährige Jugendliche der Gebrauch der gleichen Arzneimittelkategorie oder ATC-Gruppe im Alter von 10 Jahren war. Offenbar orientiert sich der Arzneimittelgebrauch nicht nur an der Notwendigkeit, sondern könnte auch gewohnheitsmäßige Muster aufweisen. Dies legt den Schluss nahe, dass der Arzneimittelgebrauch durch Kinder zum Teil schon mit bestimmt, welche Art Arzneimittel sie als Jugendliche oder Erwachsene verwenden werden.

Sozioökonomische Faktoren waren auch mit den Preisen von OTC-Arzneimitteln assoziiert. Im Durchschnitt war der Preis der OTC-Arzneimittel bei Jugendlichen aus München und Jugendlichen mit Eltern aus der obersten Bildungsstufe am höchsten. Die Ergebnisse waren für Wohnsitz und väterliche Bildung signifikant. Generell scheint es, als ob der Preis von 10 Euro für ein OTC-Arzneimittel eine psychologische Barriere darstellt, da 75% aller OTC-Arzneimittel weniger als 10 Euro kosteten. In diesem Zusammenhang sollte von Führungskräften im Gesundheitssystem berücksichtigt werden, dass nicht erstattungsfähige aber medizinisch sinnvolle OTC-Arzneimittel möglicherweise gerade von Kindern aus sozioökonomisch schwächeren Schichten weniger genutzt werden.

Die Untersuchungen wurden durch das aktuelle europäische Thema der Notfallkontrazeptiva vervollständigt. Im November 2014 sprach die europäische Arzneimittelbehörde EMA die Empfehlung aus, den Status für das Notfallkontrazeptivum Ulipristalacetat von „verschreibungspflichtig“ auf „nicht verschreibungspflichtig“ zu ändern und es somit ohne Erfordernis einer ärztlichen Verordnung frei zugänglich zu machen. Obwohl die Möglichkeit gegeben ist, den Beschluss der EMA zu umgehen, sind die meisten EU-Länder der Empfehlung gefolgt und haben den Beschluss innerhalb eines Jahres in nationales Recht umgesetzt. Seit der Umstellung hat der Gebrauch von Notfallkontrazeptiva in Deutschland und anderen europäischen Ländern spürbar zugenommen.

Zusammenfassend mag der Schluss gezogen werden, dass der Arzneimittelgebrauch bei Kindern, vor allem solcher Arzneimittel, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind (und die einen beträchtlichen Teil aller genommenen Mittel ausmachen), signifikant vom sozioökonomischen Hintergrund abhängt. Dies könnte Implikationen



haben in soweit, als dass Kinder und Jugendliche aus sozioökonomisch schwächeren Verhältnissen möglicherweise weniger (medizinisch ratsame) Arzneimittel nehmen, wenn sie aus eigener Tasche bezahlt werden müssen, nicht zuletzt auch weil höhere Preise der OTC-Arzneimittel offensichtlich mit einem höheren sozioökonomischen Status assoziiert sind. Vor diesem Hintergrund könnte die Liste der erstattungsfähigen Arzneimittel in den Ländern überdacht werden, in denen OTC-Arzneimittel üblicherweise nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Wie auch immer, Arzneimittel, sowohl verschreibungspflichtige als auch nicht verschreibungspflichtige, sollten ihren Status als besondere Produkte beibehalten. Daher sollten Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit von Arzneimitteln sorgfältig abgewägt werden, ebenso wie auch Beschlüsse zwecks Liberalisierung des Arzneimittelverkaufs, die Arzneimittel außerhalb von Apotheken zugänglich machen würden, ohne Möglichkeit einer medizinischen oder pharmazeutischen Beratung.